

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

М.М.Сачек

АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННЫЕ ДИАРЕИ

Витебский государственный
медицинский университет

В настоящем обзоре рассмотрены вопросы эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений различных форм антибиотикоассоциированных диарей. Изложены основные современные принципы лечения данной патологии.

Величайшей вехой на пути борьбы человечества с инфекционными заболеваниями явилось внедрение в клиническую практику антимикробных средств (АМС). [3]

Наряду с неоспоримыми успехами антимикробной терапии, она породила и ряд проблем, среди которых – антибиотикоассоциированные диареи (ААД). Частота возникновения ААД переменчива и зависит от назначенного АМС, действия предрасполагающих факторов, а у госпитализированных пациентов – в зависимости от их профиля, и встречается по данным разных авторов у 2-30% пациентов [16]. Следует заметить, что ААД могут протекать в различных формах – от нетяжелой самокупирующейся диареи до псевдомембранозного колита и фульминантного колита. Удельный вес ААД среди всех острых диарей составляет 5%. Антибиотикоассоциированная диарея встречается у 20-30% больных, получавших клиндамицин; у 10-25% пациентов, лечившихся амоксициллином/клавуланатом; у 5-10% – ампициллином и у 2-5% – принимавших макролиды. Все специалисты единодушны, что способ введения АМС не играет особой роли.

Недостаточная информированность врачей, провизоров о данной проблеме приводит к тому, что диареи у пациентов, получающих АМС, чаще всего объясняются «дисбактериозом кишечника».

Антибиотикоассоциированные диареи делят на две формы: идиопатическую и обусловленную микроорганизмом *Clostridium difficile* (10-20% всех ААД).

Патогенетические механизмы идиопатической ААД остаются неуточненными. Обсуждается роль различных факторов:

- усиление моторной функции тонкого кишечника при приеме АМС, содержащих клавулановую кислоту;
- действие на мотилиновые рецепторы, которое характерно для эритромицина;
- неполное всасывание средства при приеме цефалеперазона, цефексима;
- непосредственное токсическое влияние на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта – тетрациклины [14];
- подавление АМС анаэробной микрофлоры кишечника и возникновение осмотической диареи за счет нарушения метаболизма углеводов или нарушения деконъюгации желчных кислот с усилением секреции в толстом кишечнике;
- изменение микрофлоры кишечника, в основном, в сторону увеличения концентрации от 7 до 30 (у разных больных) из 50 контролируемых микроорганизмов. Общая колонизация тонкой кишки увеличивается в 2-5 раз по сравнению с нормой [4].

Риск развития идиопатической ААД зависит от дозы средства. Симптомы заболевания у большинства пациентов появляются во время лечения на 1-3 сутки, у 30% – спустя 1-10 дней после его прекращения. Заболевание обычно протекает без повышения температуры тела, не сопровождается воспалительными изменениями слизистой оболочки толстой кишки, отсутствует лейкоцитоз, спонтанно исчезают симптомы в течение 2-х суток после отмены АМС.

Лечение заключается в отмене АМС или снижении его дозы. Потребность в назначении дополнительных лекарственных средств возникает редко. Вместе с тем рекомендуются большие дозы пробиотиков, лечебный эффект которых обусловлен количеством микробов, на несколько поряд-

ков превышающих дозы обычных бактериальных средства [4]. Парфенов А.И. с соавт. (2002 г.) получил эффект от использования лекарственного средства «Бифиформ» и Хилак форте. Механизм действия бифиформа обусловлен быстрой колонизацией кишечника высокой концентрацией лиофилизированных бактерий (*Bifidobacterium longum* 107 *Enterococcus faecium* 107), доставляемых в кишку энтеросолюбильной капсулой, защищающей микрофлору от агрессивного воздействия желудочного сока.

Хилак форте создает благоприятные условия для восстановления резидентной микрофлоры. Его введение нормализует рН содержимого кишечника и процессы внутриполостного пищеварения, стимулирует синтез витаминов В и К микрофлорой кишечника, восстанавливает микробиоценоз кишечника. Содержащиеся в нем жирные кислоты способствуют регенерации слизистой эпителия кишечника, вследствие чего улучшается всасывание питательных веществ, витаминов и воды. Хилак форте также нормализует моторику кишечника при диареях. Важно, что он стимулирует рост и развитие всех штаммов нормальных микроорганизмов, которые имеются у данного индивидуума, сохраняя тем самым индивидуальный микробиоценоз.

Группу риска развития ААД составляют дети до 5 лет, лица старших возрастных групп, пациенты, страдающие тяжелой соматической патологией, больные с различными хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Пациентам группы риска рекомендуется применять Хилак форте с первого дня лечения АМС, поскольку он не теряет своей эффективности под влиянием антибиотиков. Большинство исследователей указывают на высокий терапевтический эффект Энтерола.

ААД, вызванная *C.difficile*, впервые описана в 1893 году американским хирургом J. Finney. Спектр клинических проявлений варьирует от бессимптомного носительства, которое встречается у взрослых от 2-3 % до 8%, легкой ААД и тяжелого псевдомембранозного колита (ПМК). Следует заметить, что обязательным ус-

ловием для формирования носительства у людей является нарушение состава нормальной микрофлоры толстой кишки [1]. Высеваемость *C.difficile* заметно возрастает у «асимптомных» госпитализированных пациентов, достигая 20%. Еще больше она увеличивается у получающих АМС лиц без диареи, достигая в некоторых лечебных учреждениях 63% [8].

C.difficile ответственна за развитие только 10-30% случаев ААД, 50-75% антибиотикоассоциированных колитов (ААК) и практически всех случаев ПМК [13].

В 90-е годы XX века значение различных классов АМС в развитии ПМК распределилось следующим образом: пенициллины – 35%; цефалоспорины – 25%; хинолоны – 15%; аминогликозиды – 12%; макролиды и линкомицин – 7%. Антибиотики являются кофактором развития ПМК в 60-85% случаев, а иммуносупрессивная и химиотерапия – 36%.

Общепризнанным фактором риска развития *C.difficile* – ассоциированных заболеваний является применение антибиотиков, которые играют роль пускового звена, нарушающего микроэкосистему и аминокислотный состав кишечной среды и создающего тем самым благоприятные условия для *C.difficile*.

Все АМС могут обусловить развитие инфекции *C.difficile*, однако, наиболее часто это связывают с клиндамицином, аминопенициллинами, цефалоспоринами [7]. Наибольшую опасность развития инфекции *C.difficile* представляют антимикробные средства, активные в отношении анаэробов и вызывающие наиболее значимые нарушения состава микрофлоры кишечника. К факторам риска развития *C.difficile* – ассоциированных заболеваний относится продолжительность антибактериальной терапии более 3 суток [21]. Дополнительными факторами, повышающими вероятность развития *C.difficile* – ассоциированной диареи, являются применение средств, снижающих секрецию неорганических ионов в кишечнике и угнетающих его перистальтику (противодиарейные средства), их ректальное введение, использование

слабительных средств, а также средств, размягчающих каловые массы [18].

C.difficile – грамположительная спорообразующая облигатно анаэробная бактерия. Факторами патогенности являются экзотоксины А (энтеротоксин), В (цитотоксин) и белок, угнетающий перистальтику кишечника. Оба токсина, обладая синергидным действием, вызывают развитие воспалительной реакции в слизистой толстой кишки.

В настоящее время выделяют следующие основные клинические формы инфекции *C.difficile*:

- антибиотикоассоциированная диарея – от самоограничивающихся легких форм до тяжелой холероподобной диареи;
- антибиотикоассоциированный колит – различной степени тяжести;
- псевдомембранозный колит.

Чаше *C.difficile* вызывает легкую или средней степени тяжести диарею, которая возникает, как правило, остро через 5-10 дней после начала применения АМС. Вместе с тем, диарея может манифестировать как с первых дней заболевания, так и спустя 10 недель и более после ее прекращения.

ААД протекает относительно легко, без признаков дегидратации, все симптомы проходят через несколько дней после отмены АМС, специфическая терапия, как правило, не требуется.

Об ААК говорят, когда у пациента наряду с диареей появляются признаки интоксикации и колита: слабость, головная боль, вялость, тошнота, снижение аппетита, лихорадка, боли в животе или кишечная колика и лейкоцитоз.

Обнаружение при проктосигмоидоскопии псевдомембран – характерных морфологических изменений – свидетельствует о развитии ПМК – наиболее тяжелого варианта течения инфекции, вызванной *C.difficile*. Летальность при нем может достигать 10-35% [17]

C.difficile-ассоциированный колит может давать ряд осложнений: токсический мегаколон, перфорация толстой кишки, инвагинация поперечно ободочной кишки, экссудативная энтеропатия. Редко встречаются внекишечные проявления в

виде реактивного артрита, тендосиновита и абсцессы различной локализации [19].

Инфекция *C.difficile* должна быть заподозрена у пациентов с диареей, получавших антибиотики в предшествующие 2 мес., а также у пациентов с диареей, развившейся спустя 72 часа после госпитализации. Для подтверждения диагноза достаточно однократного исследования кала на токсины *C.difficile* или обнаружение токсигенных штаммов возбудителя. В большинстве случаев в патологический процесс вовлекаются дистальные отделы толстой кишки, обследование которых можно провести эндоскопически (ректоскопически). Специфичность данного метода при ПМК составляет 100%, в то время как при *C.difficile*-ассоциированном колите эндоскопические изменения не являются специфичными.

Первичные лечебные мероприятия при *C.difficile*-ассоциированных заболеваниях включают отмену по возможности «причинного» антибиотика и восстановление вводно-электролитных потерь путем оральной регидратации [2].

Не показано использование средств, угнетающих перистальтику кишечника, в частности, лоперамида (имодиум), поскольку они способствуют стазу кишечного содержимого, тем самым могут увеличивать повреждение слизистой оболочки кишечника и усиливать воспалительный процесс в связи с увеличением времени контакта слизистой оболочки с токсинами возбудителя. Кроме того, стаз кишечного содержимого может усиливать размножение *C.difficile*.

У 25 % пациентов диарея исчезает после отмены антибактериальной терапии. Вместе с тем, большинству пациентов все же требуется назначение специфической антибактериальной терапии. Критерии ее назначения – динамика клинической симптоматики после отмены «причинного» антибиотика; степень тяжести болезни; отсутствие возможности прекратить прием антибиотика или заменить его другим. Лекарственными средствами выбора являются метронидазол или ванкомицин, которые назначаются внутрь [7, 12].

В большинстве случаев метронидазол является средством выбора (более низкая стоимость, отсутствие риска формирования ванкомицинорезистентных энтерококков). Метронидазол для лечения манифестных форм заболевания применяют в дозе 250мг 4 раза в сутки или 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Частота рецидивов колеблется от 5 до 16% [2]

Показаниями для назначения ванкомицина служат: *C.difficile*-ассоциированная диарея, резистентная к терапии адекватными дозами метронидазола; тяжелое течение болезни, в том числе ПМК; рецидивы инфекции [9]. Строгие ограничения для использования ванкомицина обусловлены риском селекции ванкомицинорезистентных энтерококков. Ванкомицин назначают внутрь в дозе 500мг 4 раза в сутки в течение 10 дней или в дозе 125мг 4 раза в сутки в течение 7 дней [12]. Эффект при назначении ванкомицина отмечается на 1-2-е сутки и проявляется уменьшением лихорадки, частоты дефекаций (до 4-5 раз в сутки), улучшением общего самочувствия. Эффективность лечения можно оценить не ранее чем через 7 суток. Частота рецидивов после курса лечения от 15-34% [11].

Альтернативными средствами для проведения этиотропной терапии являются бацитрацин (20000-25000ЕД 4 раза в сутки в течение 7-10 дней) и тейкопланин (100-400мг 2 раза в сутки в течение 10 дней), однако, они менее эффективны [20].

К сожалению, ни одна из применяемых схем этиотропной терапии не гарантирует санацию кишечника от спор клостридий, а это может привести к развитию рецидива болезни, причем у 5 % отмечают множественные рецидивы [5].

Г.А.Григорьева отмечает лучшие результаты при добавлении к этиотропной терапии Смекты по 1 порошку 3 раза в сутки, В.А.Малов рекомендует при ПМК и недостаточной эффективности АМТ внутривенное введение нормального человеческого иммуноглобулина в дозе 200-300мг/кг. Следует заметить, что классические зубиотики не способны оказывать санирующий эффект в отношении спор *C.difficile*. R.Fekety считает перспективным использование непатогенных дрож-

жей *Saccharomyces boulardii* (Энтерола) по 1 г в сутки в течение 3-4 дней.

С целью профилактики ААД назначение антимикробных средств следует осуществлять только по строгим показаниям, своевременно прекращать антибактериальную терапию по достижении клинического эффекта и немедленно отменять лекарственное средство при появлении диареи и других симптомов ААД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile*. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т.4, №3, – С.200-232.
2. Малов В.А., Бондаренко В.М., Пак С.Г. Роль *Clostridium difficile* в патологии человека. // Журнал микробиол. – 1996. – № 1. – С.91-96.
3. Навашин С.М. Введение. // Рус.мед.журн. – 1997. – Т.5, №21. – С.1364.
4. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. // Concilium-medicum Приложение. – 2002. – Т.4. №6.
5. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. // Clin. Infect. Dis. – 1992. – N.15.-P.573-581.
6. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. // Diagn.Dis. – 1998.- N30. – P.1-55.
7. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. // N. Engl.J.Med. – 2002.- N.346.-P.334-339
8. Bender B.S. Bennett R., Laughon B.E. et al. Is *Clostridium difficile* endemic in chronic care facilities? // Lancet. – 1986.- N2. – P.11-13.
9. Farthing M.J. Novel targets for the pharmacotherapy of diarrhea: a view for the millennium. // J.Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – N15.- P.G38-45.
10. Fekety R.Guedelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile* – associated diarrhea and colitis.// Am.J. Gastro-enterology. – 1997.- N.52. – P.739-750.

11. Fekety R. et al. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. // *Am.J.Med.* - 1989.- N.86.-P.15-19.

12. Fekety R., Shah A.B. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. // *JAMA.*-1993.- N209. – P.71-75.

13. George W.L., Rolfe R.D., Finegold S.M. *Clostridium difficile* and its cytotoxin in feces of patients with antimicrobial agent-associated diarrhea and miscellaneous conditions.// *J. Clin.Microbiol.* – 1982. - N.15. - P.1049-1053.

14. Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. // *Clin.Infect.Dis.* – 1998.-N. 27 – P.702-710.

15. Jacobs A. et al. Extra colonic manifestations of *Clostridium difficile* infections. Presentation of cases and review of the literature.// *Medicine (Baltimore).* - 2001.- N 80.-P.88-101.

16. McFarland L. V. Diarrhea acquired in the hospital. // *Gastroenterol Clin North Am.* – 1993.- N.22. –P.563-77.

17. McFarland L. V. Epidemiology. Risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. // *Diagn.Dis.* 1998.-N.16.-P.292-307.

18. McFarland L.V., Surawicz C.M., Stamm W.E. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *Clostridium difficile* – associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients.// *J. Infect. Dis.* - 1990. - N62. - P.678-684.

19. Putterman C., Rubinow A. Reactive arthritis associated with *Clostridium difficile* pseudomembranous colitis. // *Semin Arthritis Rheum.* - 1993.-N.22.- P.420-426.

20. Reinke C.M. ASHP therapeutic position statement on the preferential use of metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* – associated disease. // *Am.J.Health-Syst pharm.* - 1998.-N55. - P.1407-1411.

21. Wistrom J., Norrby S.R. Myhre E.B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. // *J.*

SUMMARY

SACHEK M.M.
ANTIBIOTIC ASSOCIATED DIARRHEA

In present literature review the following topics are described in details the epidemiology of antibiotic associated diarrhea, the role of different factors of pathogenesis, the clinical manifestation of different forms diseases, recent approaches to the therapy of this pathologies